Aus der Klinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

DIE QUANTITATIVE HARNEIWEISSBESTIMMUNG BEIM HUND

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Herbert Müller
aus Gröbzig/Anh.
Berlin 1961
Journal-Nr. 349

Druck:

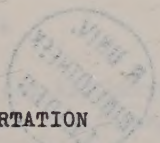
Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der Klinik für kleine Haustiere
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. L. Felix Müller

DIE QUANTITATIVE HARNEIWEISSBESTIMMUNG BEIM HUND



INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Herbert Müller
aus Gröbzig/Anh.
Berlin 1961
Journal-Nr. 349

Gedruckt mit Genehmigung der Vet.med.Fakultät
der Freien Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Müller
Referent: Prof. Dr. Müller
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Dr. Schützler

Tag der mündlichen Prüfung: 21.7.1961
Tag der Promotion: ~~13~~ 1. 11.1961

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Aufgabe	2
II.	Literaturübersicht	3
	1. Begriff der Proteinurie	3
	2. Physiologische Proteinausscheidung	3
	3. Mechanismus der Proteinurie	4
	4. Proteinurie beim nephrotischen Syndrom	7
	5. Diagnostische Bedeutung der Proteinurie in der Humanmedizin	11
	6. Methoden zur Harneiweißbestimmung	14
III.	Eigene Untersuchungen	18
	1. Die Biuretmethode	18
	a) Reagenzien	18
	b) Herstellung der Eichkurve	18
	c) Ausführung der Bestimmung	19
	2. Kjeldahlmethode als Kontrollverfahren	2o
	3. Ergebnisse	2o
	4. Besprechung der Ergebnisse	32
	a) Methodisches	32
	b) Diagnostische Bedeutung der Proteinurie	35
IV.	Zusammenfassung	38
V.	Literaturverzeichnis	4o

I. Aufgabe

Die Nephropathien des Hundes nehmen in der Tiermedizin durch ihre Häufigkeit eine besondere Stellung ein. Ihre Diagnose bereitet jedoch gewisse Schwierigkeiten, da wichtige diagnostische Hilfsmittel, wie Blutdruckmessung und Clearances, bis jetzt noch keine Anwendung finden. Zudem scheint ein wichtiges Symptom, das Oedem, beim Hund gänzlich zu fehlen. Daher wird der Untersuchung pathologischen Harnes besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Seit langer Zeit werden in der Humanmedizin routinemäßig quantitative Harneiweißbestimmungen vorgenommen und als diagnostisches Hilfsmittel benutzt. Beim Hunde fehlen bisher derartige Untersuchungen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, eine Methode zur quantitativen Harneiweißbestimmung zu erproben, die bei möglichst einfacher Durchführung genaue Messungen des Eiweißgehaltes zuläßt, und zu prüfen, inwieweit der quantitativen Bestimmung des Harneiweißes ein diagnostischer Wert zukommt.

II. Literaturübersicht

1. Begriff der Proteinurie

Die Proteinurie, die klinisch erfaßbare Eiweißausscheidung im Harn, wurde bis vor einigen Jahren gemeinhin Albuminurie genannt, da man annahm, daß nur Albumine in den Harn gelangen. Neuere Forschungen haben ergeben, daß auch alle im Serum vorhandenen Globulinfraktionen im pathologischen Urin zu finden sind, weshalb sich die Bezeichnung Proteinurie immer stärker durchgesetzt hat.
Die Gründe, die zur Proteinurie führen können, sind mannigfaltig. Es sind vor allem zwei Ursachenkomplexe zu unterscheiden, der renale, also der durch Nierenerkrankungen bedingte, und der extrarenale, der die Folge von Bluteiweiß - veränderungen ist. Von einer unechten Proteinurie spricht man, wenn der Harn die Nieren eiweißfrei verlässt und erst durch entzündliche Erkrankungen der ableitenden Harnwege Proteine aufnimmt.

2. Die physiologische Proteinausscheidung

Die von L u d w i g , 1844 (36), aufgestellte Theorie der Harnbereitung, nach der die Glomeruli ein eiweißfreies Serumfiltrat abpressen, welches durch Wasserrückresorption in den Tubuli zum definitiven Harn wird, kann heute nicht mehr in vollem Umfange aufrechterhalten werden. Die Zusammensetzung des Harnes entspricht nicht der des Blutes. Vor allem R i c h a r d s (45) und R e h b e r g (43) haben diese Theorie ergänzt. Sie konnten durch Mikropunktionsversuche am Frosch, an der Ratte und am Meerschweinchen feststellen, daß geringe Eiweißmengen, etwa 30 mg%, den Glomerulusfilter passieren. Dieses Glomerulusfiltrat enthält alle im Serum enthaltenen Eiweißfraktionen. Weiterhin wurden die Funktionen der Tubulusepithelien erkannt. Neben der Wasserrückresorption findet eine selektive Rückresorption und Sekretion von gelösten Stoffen in die Tubuli statt. Würde beim Menschen bei einem Glomerulusfiltrat von 180 l pro Tag und etwa

20 mg% Eiweiß keine Rückresorption stattfinden, so gingen täglich ungefähr 26 g körpereigenes Eiweiß mit dem Urin verloren. Die tatsächliche im Urin des Menschen befindliche Eiweißmenge überschreitet 40 mg pro Tag nicht (S a r r e , 50). Nach E s s e r (17) lassen elektrophoretische Untersuchungen erkennen, daß die qualitative Zusammensetzung des normalen Harneiweißes Unterschiede gegenüber den normalen Serumeiweißfraktionen aufweisen. Es scheint daher eine selektive Rückresorption des Eiweißes in die Tubuli stattzufinden. Am stärksten werden die α- und β-Globuline ausgeschieden, Albumine und γ-Globuline nur in geringem Masse.

3. Mechanismus der Proteinurie

M. H. F i s c h e r s , 1912 (18), Vorstellung, daß die Harnproteine ausschließlich Zellprodukte der Nierenepithelien sind, gilt heute als widerlegt. Auf Grund vergleichender physikalischer, chemischer, serologischer und elektrophoretischer Untersuchungen wurde die Identität der Harn - und Plasmaproteine erkannt. Damit ist die hämatogene Her - kunft der Uroproteine erwiesen. Kleine Eiweißmengen, die bei der Eiweißforschung vernachlässigt werden dürfen, sind Zerfallsprodukte der Tubulusepithelien (W. F r e y , 22). Unklar ist aber die Frage, wie die Serumeiweiße bei Erkrankungen die normalerweise fast eiweißundurchlässige Niere passieren können. Eine gesteigerte Permeabilität der Glomeruli gäbe keine hinreichende Erklärung, denn das Verhältnis von Albumin zu Globulin ist bei den Uroproteinen anders als bei den Serumproteinen. Das klinische und experimentelle Studium der Nierenkrankheiten hat daher viele Forscher beschäftigt, das Rätsel der Proteinurie zu lösen.

Von grundsätzlicher Bedeutung hierfür sind die Versuchsergebnisse an der isolierten Hundeniere von B a y l i s s und Mitarb., 1933 (6), wonach die Glomeruli mit normaler Permeabilität Eiweiße mit einem Molekulargewicht unter 70000 ungehindert filtrieren, so z.B. Gelatine, Eiereiweiß und Bence-Jones-Körper. Die Plasmaproteine, besonders die Globuline, haben ein größeres Molekulargewicht, so daß normalerweise kein Durchtritt durch die Glomeruli erfolgt.

Eine gewisse Einschränkung erhält diese These durch die nachträgliche Feststellung der geringen physiologischen Proteinausscheidung.

K o l l e r t und S t a r l i n g e r , 1923 (32), versuchen aus extrarenalen Faktoren die Eiweißausscheidung zu erklären. Ihren Untersuchungen zufolge ist das Fibrinogen und Globulin bei Nephritis und Nephrose stark vermehrt. Die beiden Autoren meinen eine gewisse Parallelität zwischen der Menge der großmolekularen Proteine, speziell dem Fibrinogen, und der Stärke der Proteinurie nachweisen zu können. Für das Fibrinogen gibt es einen Schwellenwert, dessen Überschreiten zur Eiweißausscheidung führt. Bei Gesunden liege dieser Schwellenwert sehr hoch, so daß das Fibrinogen nur bei bedeutendem Gewebszerfall so hoch steige, daß es zur Proteinurie kommt. Das sei z.B. auch nach großen sportlichen Leistungen der Fall.

G e i l l , 1929 (23), führte eine Trennung der Serum-u. Harnproteine in Albumine und Globuline durch und verglich die Ergebnisse miteinander. Er fand dabei, daß bei akuten entzündlichen Nierenerkrankungen relativ mehr Globuline im Harn erscheinen; im chronischen Stadium steigt der Albuminanteil an. Bei akuten Nierenleiden ist nach G e i l l die Gefäßschädigung und die dadurch erhöhte Permeabilität der Glomeruli sehr erheblich. Dieses begünstigt eine Filtration der großmolekularen Globuline. Wird die Permeabilität geringer, so steigt der relative Prozentsatz der Albuminfraktion wieder an.

S a r r e , 1958 (50), ist genau gegensätzlicher Meinung. Nach ihm ist das Glomerulusfilter bei Beginn der Erkrankung für die kleinmolekulare Eiweißfraktion durchlässig, später dann auch für die Globuline. Eine tubuläre Proteinurie bei schweren Nephropathien hält er auch für möglich.

R a n d e r a t h , 1936 (42), konnte durch seine bekannten Versuche, bei denen Eiweiß in die Bauchhöhle von Salamandern injiziert wurde, eine glomeruläre Eiweißausscheidung und tubuläre Rückresorption beweisen.

Die morphologischen Veränderungen der Tubuli sind die Folge der vermehrten Eiweißrückresorption.

J. F r e y e , 1955 (20), Vorstellungen über den Mechanismus der renalen Eiweißausscheidung basieren auf der normalen Arbeitsweise der gesunden Niere bei der Exkretion von harnpflichtigen Substanzen, für die es eine glomeruläre u. tubuläre Exkretion gibt. Ist die Konzentration der harnpflichtigen Substanzen im Primärharn gering, so erfolgt eine tubuläre Wiederaufnahme in das peritubuläre Blut. Eine starke Konzentration im Glomerulusfiltrat reizt aber die Tubuli zur Sekretion des betreffenden Stoffes. Analog dazu unterscheidet F r e y eine glomeruläre und eine tubuläre Proteinurie. Ist der Proteingehalt des Glomerulusfiltrates gering, kann eine tubuläre Rückresorption stattfinden. Bei starker glomerulärer Eiweißdurchlässigkeit wirkt dieses Protein als Reiz zur tubulären Eiweißausscheidung. Glomerulusproteinurie soll hauptsächlich bei entzündlichen Prozessen, Tubulusproteinurie bei Nephrosen vorkommen. Bei Nephritis mit nephrotischem Einschlag soll sich eine Mischung von beiden Proteinurien ergeben.

C o y e ´s u. Mitarb., 1955 (14), Arbeiten verdienen besondere Beachtung. Sie haben bei Hunden experimentelle Proteinurien auf drei verschiedene Arten hervorgerufen und Serum- und Uroproteine elektrophoretisch untersucht. Die durch Hyperproteinämie infolge ständiger Blutplasmatransfusionen zustandegekommene Proteinurie ist gekennzeichnet durch eine starke Albuminausscheidung. C o y e nimmt an, daß der hohe Albuminanteil auf eine größere Filtration der kleineren Moleküle zurückzuführen ist. Die Niere zeigt histologisch das Bild der Nephrose, was auf eine gesteigerte Rückresorption schließen läßt. Die Proteinurie der mit $HgCl_2$ vergifteten Hunde ist anfänglich nahezu eine reine Globulinurie, später ist ein Anstieg der Albuminfraktion zu verzeichnen. Bei der intravenösen Renin-Injektion, der dritten Art der provozierten Proteinurie, ist ein charakteristischer Anstieg der normalerweise im Harn vorhandenen Eiweißfraktionen und die Tendenz zu einer Albuminurie festzustellen. Die Autoren kommen

daher zu folgender Anschauung über den Mechanismus der Proteinurie: In dem Maße, wie die Globulinfiltration geringer ist als die Albuminfiltration, muß auch der Reabsorptionsmechanismus für Globuline sehr viel weniger wirksam sein, damit die Globuline im Urin allein erscheinen können.

J a h n k e und S c h o l t a n , 1953 (29), brachten mit ihren Elektrophorese- und Ultrazentrifugen-Untersuchungen eine Reihe neuer Gesichtspunkte für das Problem der Nierenpassage des Eiweißes. Die von ihnen analysierten Uroproteine von chronisch Nierenkranken bestanden vorwiegend aus Albumin und γ-Globulin; die Menge der α- und β-Globuline war dagegen gering. Isolierte Ultrazentrifugen-Untersuchungen der γ-Uroproteine haben gezeigt, daß die Sedimentationskonstante dieses Proteins kleiner ist als die des γ-Serumproteins. Daraus schließen die beiden Autoren, daß das Molekulargewicht der Uro-γ-Proteine kleiner ist als das des Serum-γ-Proteins. Entsprechend nehmen sie auch kleinere Molekulargewichtsverhältnisse bei den Proteinen des α- und β-Typs an. Die beiden Forscher folgern daraus, daß eine proteolytische Spaltung der Serumglobuline während der Nierenpassage stattfinden muß, um ihre Eliminierung durch die Glomeruli zu ermöglichen.

Dieser Theorie stehen die Ergebnisse der Ultrazentrifugen-Untersuchungen von C o y e u. Mitarb., 1959 (15), entgegen. Bei Hunden mit künstlich erzeugten Terpentin-Abszessen stieg das Serum-α-Globulin an. Im Harn wurde eine α-Globulinurie beobachtet. Das durch Ultrazentrifugen-Untersuchungen berechnete Molekulargewicht ist für Uro-α- und Serum-α-Globuline fast gleich. Es liegt in beiden Fällen bei 48 000. Das Forscherteam führt diese niedermolekularigen Globuline auf Bindegewebszerfall zurück.

Die angeführten Theorien zeigen, daß die neueren technischen Möglichkeiten der Eiweißanalyse unsere Kenntnisse über den Mechanismus der Proteinurie erweitert und verändert haben. Eine hinreichende Erklärung für alle Vorgänge der Proteinurie können sie bisher jedoch nicht geben.

4. Proteinurie beim nephrotischen Syndrom

In der gesamten Literatur finden sich kaum Zweifel daran, daß bei den entzündlichen Nierenerkrankungen vorwiegend die Glomerulusschädigung der Grund für die Eiweißausscheidung ist. Auch bei der akuten interstitiellen Nephritis bleiben nach der Auffassung von W. F r e y (22) die Kapillarschlingen in den Glomeruli nicht ganz unberührt. Über die Ursache der Proteinausscheidung beim nephrotischen Syndrom gehen die Meinungen der einzelnen Forscher auseinander. Das nephrotische Syndrom ist ein genau umschriebener klinischer Begriff, der stets aus folgenden Symptomen besteht: Massive Proteinurie, Hypoproteinämie, Dysproteinämie - Verminderung der Albumine und γ-Globuline, Erhöhung der α - und β -Globuline - Heteroproteinämie, Lipämie, keine Blutdrucksteigerung und keine Niereninsuffizienz. Ödeme sind meist vorhanden, können jedoch fehlen. Eine ganze Reihe von Krankheiten kann beim Mensch nach S a r r e (50) dazu führen: Genuine Lipoidnephrose, Nephritis mit nephrotischem Einschlag, chronische Infekte (Tuberkulose, Malaria, Lues), Gefäßerkrankung des Glomerulus (diabetische Glomerulosklerose), maligne Tumoren und andere Krankheiten.

Über die Pathogenese des nephrotischen Syndroms stehen sich derzeit die Anschauungen zweier Forschergruppen gegenüber. Die Gruppe E p s t e i n , V o l h a r d und S a r r e (16, 61, 50) nimmt als Ursache des nephrotischen Symptomenkomplexes die große Dauerproteinurie an, die eine Folge der Permeabilitätssteigerung der Glomeruli für Eiweiß bei fibrinoider Degeneration der Basalmembran ist. Im Gegensatz zu dieser Meinung führt die Gruppe N o n n e n b r u c h , O e t t e l und W u h r m a n n - W u n d e r l y (39,40, 63) die Proteinurie auf eine primäre Dyskrasie, das heißt eine primäre Störung der Eiweißbildung und des Eiweißstoffwechsels, zurück. Infolge der Proteinurie kommt es sekundär zu Nierenveränderungen.

Zur Stützung der Auffassung, die primäre Dyskrasie sei die

Nephroseursache, werden immer wieder die Plasmapherese-Untersuchungen am Hund von Barker und Kirk, 1930 (4), zitiert. Durch ständige Blutentnahme mit nachfolgender Reinjektion der Erythrozyten gelang es Barker und Kirk, ein nephroseähnliches Bild hervorzurufen. Die Störungen waren gekennzeichnet durch: Hypoproteinämie, Umkehr des Albumin-Globulin-Verhältnisses, Zunahme des Blutcholesterins, Ödeme und Proteinurie. Im Harn wurden hyaline und granulierte Zylinder gefunden. Histologisch zeigte die Niere das Bild der trüben Schwellung und Glomerulusatrophie. Wuhrmann-Wunderly, 1950 (63), untermauern ihre These damit, daß Hypoproteinämie bereits vor der Proteinurie festgestellt wurde. Außerdem ist es ihnen und anderen Forschern gelungen, atypische Proteine im Serum Nephrosekranker nachzuweisen. Zur Aufgabe der Niere gehört es, diese fremden Proteine zu eliminieren. Oettel, 1944 (40), richtet den Blickpunkt bei der Pathogenese des nephrotischen Syndroms in besonderem Maße auf die Leber. Bei jeder Art von erheblichen Leberparenchymschäden, die mit einer Bluteiweißveränderung verbunden sind, entstehen schwere degenerative Nierenveränderungen. Oettel faßt daher das nephrotische Syndrom als Eiweißstörung auf.

Die Vertreter der Gegenposition, besonders Sarre und seine Mitarbeiter, haben ihre Auffassung zur Pathogenese des nephrotischen Syndroms in letzter Zeit durch experimentelle Untersuchungen erhärten können. Von Wichtigkeit sind die Plasmapherese-Untersuchungen von Cleve und Hartmann, 1954 (11), die eine Wiederholung der erwähnten Versuche von Barker und Kirk (4) darstellen. Durch ständigen Bluteiweißentzug wurden beim Hund die für das nephrotische Syndrom typischen Bluteiweißveränderungen hervorgerufen. Die Gesamtlipide stiegen an. Nach anfänglicher Serumeiweißverminderung erholte sich das Gesamteiweiß rasch zur Norm hin. Zur Ödembildung kam es nicht. Der Harn war nie eiweißhaltig, und histologisch konnten an den Nieren keinerlei nephrotische Veränderungen festgestellt werden. Hierin unterscheiden sich die Ergebnisse stark von

denen von Barker und Kirk (4). Kluthe, 1959 (31), hat diese Plasmapherese-Untersuchungen auch am Kaninchen durchgeführt, und zwar mit dem gleichen Resultat wie Hartmann und Cleve (11). Hier ist ebenfalls die Hypoproteinämie trotz fortgesetzten Eiweißentzuges nur vorübergehend. Da weder bei Hunden noch bei Kaninchen eine Dauerhypoproteinämie festgestellt wurde, ist nach Kluthe (31) eine Hypoproteinämie nicht allein durch extrarenalen Eiweißverlust zu erklären. Der Autor stellt weiterhin fest, daß sich im Experiment bei beiden Tierarten keine Ödeme bildeten, also können diese nicht die alleinige Folge von Eiweißverlusten sein.

Zur Frage des Auftretens von atypischen Eiweißen, die von Wuhrmann-Wunderly, 1950 (63), als Ursache für die Proteinurie beim nephrotischen Syndrom angenommen werden, hat Rother, 1955 (49), beweisen können, daß sie in der Pathogenese des nephrotischen Syndroms keine Rolle spielen können. Bei Nephrose-Versuchen bildeten sich erst im Verlaufe der Krankheit atypische Eiweiße. Diese Heteroproteinämie kann nach Kluthe (31) nicht durch Eiweißverlust erklärt werden, denn an Plasmapherese-Versuchen konnten die für die Nephrose typischen Heteroproteine nicht nachgewiesen werden.

Klinisch-therapeutische Erfahrungen mit ACTH und Cortison bei der Behandlung des nephrotischen Syndroms und experimentelle Untersuchungen veranlaßten Küchmeister, 1953 (33), zu der Vermutung, es handele sich beim nephrotischen Syndrom um eine Nebennieren-Unterfunktion. Sarre, 1958 (50), ist jedoch der Meinung, die Nebennieren-Unterfunktion sei eine Folge der Serumeiweiß-Veränderungen. Bezüglich der Lebererkrankungen, die mit schweren Bluteiweiß-Veränderungen einhergehen, stellt Sarre (5o) abweichend von Oettel (40) heraus, daß es nur selten zur starken Proteinurie kommt.

5. Die diagnostische Bedeutung der Proteinurie in der Humanmedizin

In der Humanmedizin finden sich zwei Beurteilungsmöglichkeiten der Proteinurie, die quantitative und die qualitative. Hier seien zunächst die Ergebnisse der quantitativen Harneiweißuntersuchung angeführt.

Starke Proteinurien können sowohl beim nephrotischen Syndrom als auch beim Plasmozytom, wo es sich um leichter diffusibles Eiweiß handelt, vorkommen. S a n d k ü h l e r (51) fand beim Plasmozytom Harneiweißwerte zwischen 0,15 g% und 2,8 g%, beim nephrotischen Syndrom Eiweißwerte zwischen 0,8 g% und 3,3 g%. Die entsprechenden Werte liegen bei W u h r m a n n - W u n d e r l y (63) für das Plasmozytom zwischen 0,3 g% und 1,7 g% und für das nephrotische Syndrom zwischen 0,8 g% und 2,1 g%. Bei E s s e r und Mitarb. (17) variieren die Werte für das nephrotische Syndrom von 0,2 g% - 1,4 g%, bei B l a c k m a n und D a v i s (7) sogar von 2,25 g% bis 3,45 g%. Für die akute Nephritis ergeben sich geringere Eiweißwerte. Nach Angaben von B ü r g e r (10) schwanken sie von 0,5 g% - 1,0 g%. Häufig verlaufen die Nephritiden mit einem nephrotischen Einschlag, so daß dabei auch Werte von über 1,0 g% gemessen werden. Recht unterschiedliche Werte liegen für die chronische Nephritis vor; sie reichen von 0,05 g% bis 0,6 g% (B ü r g e r , S a r r e , L a s c h , J a h n k e und S c h o l t a n , 10, 50, 34, 29). S c h r a d e und Mitarb. (57) geben an, daß bei Stauungsnieren infolge Herzinsuffizienz das Harneiweiß sehr stark variiert (0,28 g% - 1,8 g%). Neben den hier erwähnten gibt es eine ganze Reihe anderer Erkrankungen, die mit einer Proteinurie - meist gering und mittelgradig - einhergehen, wie sklerotische Nephropathien, Fieber, Lebererkrankungen und orthostatische Proteinurie.

Bei der qualitativen Harneiweiß-Untersuchung haben neuere Arbeiten übereinstimmend ergeben, daß sich bei Nephropathien hauptsächlich Albumine im Harn befinden, in geringem

Maße auch alle im Serum auftretenden Globulinfraktionen. Im Folgenden werden die einzelnen Resultate für die verschiedenen Erkrankungen angeführt. Beim nephrotischen Syndrom findet sich bei stark schwankenden Totaleiweißwerten ein recht einheitliches elektrophoretisches Harneiweißbild, das gekennzeichnet ist durch seinen sehr großen Albuminanteil - nach Wuhrmann und Wunderly (63) im Durchschnitt 64 % - und sehr kleine Mengen α - und β -Globuline. Der γ -Globulinanteil weist gemäß den verschiedenen Autoren große Unterschiede auf. Schettler (53) gibt den höchsten γ -Globulinanteil mit 51 % an. Wuhrmann - Wunderly (63), Lasch (34), Jahnke und Scholtan (29) sowie Sandkühler und Hugentobler (52) haben Werte zwischen 15 % und 35 % ermittelt. Darüber hinaus stellen Sandkühler und Hugentobler (52) fest, daß das elektrophoretische Nephroseeiweißbild dem normalen Serumeiweißbild des Menschen sehr ähnlich ist. Beim Plasmozytom, wo hauptsächlich Bence-Jones-Protein mit dem Harn ausgeschieden wird, besteht das Elektrophorese-Diagramm der Uroproteine zumeist nur aus einer (entweder β - oder γ -) Globulin-Unterfraktion. Nach Blackman und Davis (7) soll sich der Bence-Jones-Eiweißkörper im elektrischen Feld wie ein β -Globulin verhalten. Die Ergebnisse der von Wuhrmann - Wunderly (63) und Esser und Mitarb. (17) angestellten Versuche sprechen dafür, daß es sich bei der Bence-Jones-Proteinurie um Proteine mit verschiedener Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld handelt, die im β - und γ - Bereich liegen können. Der Nephritis charakteristische elektrophoretische Harneiweißbilder zuzuordnen, ist bisher noch nicht gelungen. Lasch (34) sowie Hartmann und Schulze (24) haben bei akuten entzündlichen Nierenerkrankungen vorwiegend Albumin im Urin gefunden. Mit zunehmender Schwere der Nierenschädigung treten dann erst Globuline im stärkeren Maße auf, was als prognostisch ungünstig gedeutet wird. Dagegen sehen Coye u. Mitarb.

(14) das stärkere Vorhandensein von Albumin im Urin als bedenkliches Zeichen an. S a n d k ü h l e r und H u g e n t o b l e r (52) glauben, daß bei glomerulärer Schädigung ein gleichsinniges Harn- und Serumbild entsteht, wohingegen dies bei tubulärer Schädigung gegensinnig gerichtet ist.

R i v a , S a r r e und S o h m i d t (47, 50, 56) kommen aufgrund dieser und ähnlicher Arbeiten zu folgendem Schluß: Die Bedeutung des Symptoms Proteinurie hat trotz der qualitativen Untersuchungen nicht an diagnostischen Wert gewonnen. Das bedeutet, daß es für die einzelnen Nierenerkrankungen kein charakteristisches Harneiweiß-Elektrophoresebild gibt, mit Ausnahme vom nephrotischen Syndrom. Der diagnostische Wert kann nach R i v a (47) allein in der Erkennung von atypischen Uroproteinen liegen.

6. Methoden zur Harneiweißbestimmung

Anhand der Literatur sollen nun die verschiedenen Harneiweiß-Bestimmungsmethoden einer kritischen Durchsicht unterzogen werden.

Die gravimetrische Methode gilt seit langer Zeit als die exakteste (Scherer, Hausdorf, Authenrieth, 54, 25, 2). Für den klinischen Routinebetrieb ist sie aber zu zeitraubend, und außerdem könnte man beim Hunde wegen der in geringem Maße zur Verfügung stehenden Harnmenge nur in den seltensten Fällen von ihr Gebrauch machen.

Ein recht einfaches physikalisches Verfahren zur Harneiweißbestimmung ist die von Hoppe, 1857 (28), durchgeführte polarimetrische Methode. Dabei dreht das Eiweiß die Polarisationsebene nach links. Auf die Ungenauigkeit dieser Bestimmungsmöglichkeit, die sich aus der großen Unterschiedlichkeit der Harneigenfärbung ergibt, hat Vogel (60) bereits 1867 aufmerksam gemacht. Spaeth (58) konnte nachweisen, daß das Drehvermögen von Urinalbuminen und -globulinen verschieden ist.

Eine andere physikalische Methode, wie sie von Bornhardt, 1875 (8), empfohlen wird, beruht darauf, daß das spezifische Gewicht des Harnes vor und nach der Enteiweißung gemessen wird. Aus der sich hieraus ergebenden Differenz wird die Eiweißmenge errechnet. Auch hier wirkt sich nachteilig aus, daß größere Harnmengen benötigt werden (etwa 50 ml). Ebenso kann die Verschiedenheit des spezifischen Gewichtes der einzelnen Eiweißfraktionen nicht berücksichtigt werden.

Das nephelometrische Bestimmungsverfahren, das Christensen und Mygge, 1889 (12), entwickelt haben, wird von Kimbel und Kinzelmeier (30) für die Analyse zusammengesetzter Eiweißkörper abgelehnt, da die durch die Sulfosalizylsäure herbeigeführte Trübung der eiweißhaltigen Lösung der Eiweißkonzentration nicht proportional ist. Bauer u. Angel-

stein (5) haben festgestellt, daß die Sulfosalizylsäure bei einer Albuminlösung eine doppelt so starke Trübung bewirkt wie bei einer Globulinlösung.

Roberts und Stolnikow (48) bedienten sich der Heller'schen Ringprobe. Heller weist bekanntlich den Eiweißgehalt einer Lösung durch das Entstehen eines weißen Ringes beim Unterschichten mit Salpetersäure nach. Die Ringbildung tritt um so früher auf, je eiweißhaltiger der Harn ist. Diese Beobachtung machten sich die beiden Forscher zunutze. Sie stellten Harnverdünnungsreihen auf und bestimmten aus dem Verdünnungsgrad und der Zeit bis zum Erscheinen des Ringes die Eiweißmenge. Es läßt sich leicht erkennen, daß die auf diese Weise gewonnenen Ergebnisse nicht sehr genau sind.

In das Jahr 1874 fällt die Veröffentlichung der sedimetrischen Methode von Esbach. Sie findet noch heute vielfache Anwendung, obgleich schon 1889 Christensen (12) feststellte, daß sie große Fehlerquellen enthält. Als Grund für ihre Beliebtheit kann nur die leichte Ausführung angenommen werden. Das Albuminimeter nach Esbach wird bis zu einer Markierung mit Harn gefüllt. Dazu wird bis zu einer zweiten Marke das Esbach-Reagenz (Pikrinsäure 10,0 und Zitronensäure 20,0 in 1000 Aqua dest.) gegeben. Durch mehrmaliges Kippen wird der Inhalt gemischt. Nach 24 Stunden liest man die Höhe des Niederschlages an der Gradeinteilung des Albuminimeters in Promille ab.
Von den vielen Fehlermöglichkeiten, die die Ergebnisse der Esbach'schen Verfahrensweise beeinträchtigen können, erwähnen die meisten Lehrbücher der Laboratoriumsdiagnostik nur, daß Urate und Kreatinin mit ausgefällt werden und einen Eiweißgehalt vortäuschen können. Viel entscheidender aber machen sich die bei einem 24stündigen Stehenlassen unvermeidlichen Temperaturschwankungen bemerkbar, die die Resultate bis über 100 % verfälschen können (Buchner, Christensen, Hausdorf, Spaeth, 9, 12, 25, 58). Bei höheren Temperaturen vermag sich in-

folge der Verminderung der Viskosität der Niederschlag stärker zusammenzuballen. Entsprechend erhöht sich bei niedrigen Temperaturen die Viskosität, so daß sich der Niederschlag auf einen größeren Raum verteilt (H a u s d o r f , 25).

T s u c h i y a , 1908 (59), hat mit einem anderen Eiweißfällungsmittel, der Phosphorwolframsäure, die ein höheres spezifisches Gewicht hat als das Esbach'sche Reagenz, versucht, die Sedimentation des Eiweißes zu beschleunigen, um die Temperaturschwankungen zu vermindern. B u c h n e r (9) und R i e g l e r (46) wollten ebenfalls mit anderen Fällungsmitteln das Esbach'sche Verfahren verbessern.

Zur völligen Ausschaltung der Temperatureinflüsse hat A u f r e c h t , 1924 (1), einen ganz anderen Weg eingeschlagen. Er verwandte zwar das Esbach'sche Reagenz, trennte aber das ausgeflockte Eiweiß mit Hilfe einer Handzentrifuge mit 3000 Upm von der übrigen Flüssigkeit ab. Wie H a u s d o r f (25) nachweisen konnte, ist diese Art der Eiweißbestimmung ebenfalls nicht fehlerfrei. Einmal werden die Harnsalze auch mit ausgefällt, und außerdem bedingt die Ungleichheit aller Zentrifugen in Bezug auf Umdrehungszahl und Abstand der Röhrchen vom Drehungsmittelpunkt Ungenauigkeiten.

Die Kjeldahlometrie ist immer noch die Standardmethode auf allen Gebieten der quantitativen Eiweißbestimmung. Hierbei wird die organische Substanz durch Veraschung mit konzentrierter Schwefelsäure und Selenigsäure als Katalysator in Ammoniumsulfat übergeführt, woraus Ammoniak durch Zusatz von Natronlauge in eine vorgelegte Säure überdestilliert wird. Aus dem titrimetrisch bestimmten Säureverbrauch wird der Stickstoffgehalt ermittelt, aus dem wiederum der Eiweißgehalt errechnet wird. Wegen der vielen Arbeitsvorgänge ist dieses Verfahren wenig für den klinischen Routinebetrieb geeignet.

Immer häufiger werden die photometrischen Bestimmungsmethoden angewandt. Für den Eiweißnachweis sind mehrere

Farbreaktionen bekannt, die photometrisch ausgewertet werden könnten. Dazu gehören die Folin'sche Methode, die Xanthoproteinreaktion, die Millon'sche Reaktion, die Reaktion von Adamkiewicz und die Biurètreaktion. Zum quantitativen Nachweis zusammengesetzter Proteine eignen sich diese Reaktionen nicht, da die farbgebende Komponente die Aminosäuren sind (K i m b e l und K i n z e l m e i e r , 30). Eine Ausnahme hierin macht lediglich die Biuretreaktion, bei der die Farbentwicklung auf Peptidbindungen zurückzuführen ist. Versetzt man eine eiweißhaltige Flüssigkeit mit alkalischer Kupfersulfatlösung, so kommt es zur Bildung eines Kupfer - Koordinationskomplexes, was sich durch seine charakteristische blauviolette Verfärbung äußert (L i e b e n , 34).

Bereits 1915 hat A u t h e n r i e t h (3) die Biuretmethode zur Harneiweißbestimmung verwandt. Er stellte fest, daß die Farbintensität der Eiweißmenge proportional ist. Da der verschieden starke Salzgehalt des Urins die Reaktion stören würde, hat er die Eiweiße mittels der Kochprobe ausgefällt. Die Uroproteine wurden in alkalischer Kupfersulfatlösung wieder aufgelöst und kolorimetrisch gemessen. Die Ergebnisse der Wägung stimmten fast völlig mit denen der kolorimetrischen Messung überein. Auch H i l l e r und Mitarb., 1948 (26), bedienten sich der Biuretmethode. Die mittlere Fehlerbreite von 2,2 % gegenüber der gravimetrischen Methode erklären sie damit, daß bei der Eiweißausfällung Harnfarbstoffe mitgerissen werden, die sich dann in der Analysenlösung mitbefinden. K i m b e l und K i n z e l m e i e r , 1954 (30), die ebenfalls das Biuretverfahren zur Eiweißmessung anwandten, haben es für brauchbar gefunden, aber keine Ergebnisse veröffentlicht. F r a n k und K o e c h e r , 1950 (19), arbeiteten diese Methode für die Serumeiweiß-Bestimmung aus. Ihr Bericht befaßt sich unter anderem mit pathologischen Seren, lediglich bei ikterischen Seren wurden geringe Abweichungen gegenüber dem kjeldahlometrischen Vergleichsverfahren beobachtet.

III. Eigene Untersuchungen

1. Die Biuretmethode

Die guten Resultate, die in der quantitativen Serum- und Harneiweißforschung in der Humanmedizin mit der Biuret - methode erzielt wurden, sowie deren relativ leichte Handhabung, waren Veranlassung, diese Methode auf ihre Brauchbarkeit für die quantitative Bestimmung der Uroproteine beim Hund zu überprüfen. Dabei diente die bereits erwähnte Abhandlung von F r a n k und K o e c h e r (19) als Grundlage.

a) Reagenzien:
Benutzt wurde das Biuret-Reagenz nach W e i c h s e l b a u m (62), das nicht nur leichter zu handhaben ist als die früher verwendeten Reagenzien, sondern auch im Gegensatz zu ihnen unbegrenzte Haltbarkeit hat.

Es wird wie folgt hergestellt:

10,0	$CuSO_4 \cdot 5\ H_2O$ und
90,0	Ka-Na-Tartrat werden in
400,0	2n NaOH aufgelöst. Der Lösung werden
10,0	KJ zugegeben. Das Ganze wird ad
2000,0	mit 0,2n NaOH aufgefüllt.

Außer dem Biuret-Reagenz werden physiologische Kochsalzlösung und Trichloressigsäure (20 %ig) zur Harneiweißbestimmung gebraucht.

b) Herstellung der Eichkurve
Mit dem im Handel erhältlichen Testserum (Wz. Labtrol), das einen Eiweißgehalt von 7 g% hat, wird folgende Verdünnungsreihe angefertigt:
Eiweißlösungen von: 7 g%, 3,5 g%, 1,75 g%, 0,87 g%, 0,43 g%.

Zu 0,1 ml der Serumverdünnung werden 4,9 ml physiologische Kochsalzlösung und 5 ml Biuret-Reagenz hinzugegeben. Eine Vergleichslösung mit 5 ml physiologische Kochsalzlösung und 5 ml Biuret-Reagenz wird angesetzt.

Nach 30 Minuten wird im Zeiss-Photometer Elko II, Filter S 53, Küvette mit Schichtdicke 2,00 , die Analysenlösung gegen die Vergleichslösung mit der Glühlampe gemessen. Die erhaltenen Extinktionen werden in einem Koordinatensystem den entsprechenden Eiweißwerten zugeordnet. Das Beer- Lambert'sche Gesetz, nämlich die proportionale Zunahme der Extinktionen einer Farbstofflösung bei entsprechender Vermehrung der Konzentration, aber bei gleichbleibender Schichtdicke, hat Gültigkeit in den Extinktionsgrenzen von 0,05 - 0,61. Es läßt sich daher ein Umrechnungsfaktor (f) errechnen.

$$f = \frac{\text{Eiweißlösung in g\%}}{\text{Extinktion}}$$

Bei diesem Vorgehen wird der Faktor 17 ermittelt.

c) Ausführung der Bestimmung

Je größer der mittels der Sulfosalizylprobe geschätzte Eiweißgehalt eines Harnes ist, desto kleinere Harnmengen werden benötigt. Bei den hier durchgeführten Analysen schwankte die untersuchte Harnmenge zwischen 0,25 ml bei starker Eiweißkonzentration und 3 ml für schwach eiweißhaltige Urine. In einem Zentrifugengläschen wird das Harneiweiß mit einer 20 %igen Trichloressigsäure ausgefällt und nach 20minütigem Stehenlassen abzentrifugiert (5 Min. bei 3000 Upm). Die überstehende Flüssigkeit wird abgegossen, die an den Glaswänden verbliebene Flüssigkeitsmenge wird durch ein eingelegtes Filterpapier aufgesaugt. Der Eiweißniederschlag wird mit einem Glasstäbchen in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung zerteilt. Nach Zugabe von 5 ml Biuret-Reagenz löst sich das Eiweiß. Außerdem stellt man eine Vergleichslösung aus 5 ml physiologischer Kochsalzlösung und 5 ml Biuret-Reagenz her. Die Messung der Analysenlösung gegen die Vergleichslösung erfolgt nach 30 Minuten im Zeiss-Photometer Elko II, Filter S 53, Küvette 2,00 , wie bei der Herstellung der Eichkurve.

Berechnung: Die Harneiweißmenge in g% ergibt sich unter

den oben gegebenen Voraussetzungen als Produkt von Extinktion und Umrechnungsfaktor. Die untersuchten Harnmengen variierten mit der Eiweißkonzentration. Da der Faktor mit einer Eiweißlösung von 0,1 ml ermittelt wurde, muß jeweils eine Umrechnung auf Basis 0,1 erfolgen. Beispiel: Das aus 3 ml eines Harnes gemessene Eiweiß hat die Extinktion 0,35. Multipliziert man diese Extinktion mit dem Faktor 17, so erhält man eine Eiweißmenge von 5,95 g%. Zur Umrechnung auf Basis 0,1 ml muß durch 30 dividiert werden. Der Harn enthält somit 0,198 g% Eiweiß.

2. Die Kjeldahl-Methode als Kontrollverfahren

Als Kontrollverfahren dient die Makro-Kjeldahl-Bestimmung. Der Eiweißgehalt wird aus der Differenz von Gesamtstickstoff und Reststickstoff errechnet. Die zur Verfügung stehende Apparatur zur Reststickstoffbestimmung im Serum nach Wagner-Parnas wurde dahingehend abgeändert, daß ein Preßluftstrom in die im Destillationskolben befindliche Flüssigkeit eingeleitet werden konnte. Dieser Preßluftstrom ermöglicht eine bessere und schnellere Ammoniaküberdestillation und verhindert, daß sich Ammoniak an den Glaswänden niederschlägt. Mit der so modifizierten Apparatur mehrfach durchgeführte Doppelversuche ergaben übereinstimmende Ergebnisse.

3. Ergebnisse

Nachstehend sind die mit der Biuret-Methode ermittelten Untersuchungsergebnisse von insgesamt 46 Hunden mit eiweißhaltigem Harn tabellarisch wiedergegeben. Die für die Diagnose wichtige Symptome und, soweit durchgeführt, die Befunde der Blutharnstoff-, Blutzucker-, Serumeiweiß- und Harnsedimentuntersuchungen werden mit aufgeführt.

Tabelle I

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
1	Schäfer-hund 8 J. x) m	urämischer Foetor ex ore	0,06	6,46	250	1002 Pl.E.: ++ Rd.E.: ver Leuko: +++ Ery : +	Urämie infolge chron. Nephritis
2	Welsh 7 J. m	Polydipsie, Vomitus, Foetor, Gewichtsverlust	0,13	6,8	400	1006 Pl.E.: ++ Rd.E.: ++ Leuko: ++ Ery : + Zyl.gr.: ver	klinisch: chron. Nephritis, Urämie
3	Schäfer-hund 5 J. (?) m	Vomitus, stumpfes Haar-kleid	0,12	6,8	380	n.b. Pl.E.: + Rd.E.: + Leuko: ver Zyl.gr.: +	Urämie infolge chron. Nephritis
4	Boxer 5 J. w	Polydipsie, hochgradig abgemagert, Foetor ex ore	0,05	n.b.	400	1004 Pl.E.: + Rd.E.: ver Leuko: ver	Urämie infolge chron. Nephritis
5	Fox 11 J. m	Polydipsie, abgemagert, urämischer Foetor	0,08	n.b.	400	1002 Pl.E.: ver Rd.E.: + Leuko: + Zyl.gr.: ver	Urämie infolge chron. Nephritis

x) Abkürzungen siehe Seite 33

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
6	Teckel 12 J. w	Sohmerzen b. Laufen, urämischer Foetor ex ore	0,17	n.b.	500	1006 Pl.E.: ++ Rd.E.: + Ery : ++ Leuko: ver	chron. Nephritis infolge Urämie, Diskopathie
7	Schäfer-hund 12 J. m	Polydipsie	0,9	n.b.	120	1002 Pl.E.: ++ Rd.E.: ++	Urämie infolge chron. Nephritis, Struma
8	Bstd. 11 J. m	Polydipsie, Vomitus, urämischer Foetor ex ore	0,11	n.b.	300	1010 Ery : + Leuko: ver	Urämie infolge chron. Nephritis
9	Boxer 11 J. m	urämischer Foetor ex ore, Polydipsie	0,04	n.b.	280	1002 Ery : ver Leuko: ver	Urämie infolge chron. Nephritis
10	Fox 11 J. m	Polydipsie, Apathie, kann nicht laufen	0,1	n.b.	45	1004 Pl.E.: + Rd.E.: + Leuko: ++	path.-anat.: geringgradige chron. interstit. Nephr., Pankreasathrophie, herdförmige Leberverfettung. x)

x) Die pathologisch - anatomischen Diagnosen verdanke ich dem Institut für Veterinär - Pathologie der Freien Universität Berlin (Direktor Prof. Dr. W. Renk).

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
11	Fox 13 J. w	Vomitus, Polydipsie, urämischer Foetor	0,14	n.b.	400	1008	path.-anat.:chron. interstit. Nephr., Degeneratio Hepatis
12	Setter 10 J. m	Krampfanfälle, Polydipsie	0,1	n.b.	320	1004 Pl.E.: + Rd.E.: ++ Ery : + Zyl.gr.: (+)	path.-anat.: Hochgradige chron. interstit.Nephritis, Gastro - Enteritis catarrh., vakuoläre Leberdegeneration
13	Teckel 9 J. m	2.9.60: Schwierigkeiten beim Treppensteigen ohne Schmerzäußerung; Polydipsie,Rö: Herz- u. Leberschatten vergrößert; Probeparbehandlung	0,34	6,1	150	1014 Pl.E.: ++ Rd.E.: + Ery : + Leuko: +++ Zyl.gr.: +(+) Zyl.hyal: ++	Herzhypertrophie, Urämie infolge chron. Nephritis
		10.10.60: Allgemeinbefinden gut	0,29	n.b.	220	1010 Pl.E.: + Leuko: ver Zyl.gr.: +	
		24.11.60: Allgemeinbefinden gut	0,27	n.b.	190	1010 Pl.E.: ver Ery : ++ Leuko: + (+)	

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
14	Spitz 11 J. w	Polydipsie, Apathie, Vomitus, urämischer Foetor	0,32	5,6	130	1006 Pl.E.: +++ Rd.E.: + Zyl.gr.: ver	Urämie infolge chron. Nephritis
15	Boxer 8 J. m	nach einer Tumor-Op. ständig hohe Temperatur und Polydipsie, Vomitus	0,12	n.b.	60	1006 Pl.E.: + Rd.E.: ++ Ery : ver Leuko: +	Verdacht der chron. Nephritis
16	Boxer 12 J. w	Seit 3 Wochen Polydipsie	0,08	n.b.	20	1006 Pl.E.: ver Ery : ver Leuko: ver	Verdacht der chron. Nephritis
17	Terr.-bstd. 13 J. m	vermehrter Harnabsatz, Lahmheit hinten rechts	0,16	n.b.	n.b.	1012 Pl.E.: + Rd.E.: + Leuko: ++ Zyl.gr.: (+)	Verdacht der chron. Nephritis
18	Teckel 10 J. w	Polydipsie, Apathie, Adipositas	0,12	n.b.	n.b.	1010 Pl.E.: + Rd.E.: +++ Leuko: + Zyl.gr.: ver	Verdacht der chron. Nephritis

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn- eiweiß in g%	Serum- eiweiß in g%	Harn- stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn- sediment	Diagnose
19	Bstd. 12 J. w	5 Tage nach der Pyometra-Op. gestorben	0,14	n.b.	250	1012 Rd.E.: +(+) Ery : + Leuko: ++ Zyl.gr.: ++	path.-anat.: hochgradige trübe Schwellung der Leber, hochgradige Nephrose, Myodegeneratio cordis
20	Pudel 12 J. w	Vomitus, Apathie, Durchfall, eitriger Scheidenausfluß	0,25	n.b.	100	n.b.	klinisch: Pyometra
21	Spaniel 12 J. w	8 Tage nach der Pyometra-Op. Apathie und Vomitus	0,16	7,0	200	1010 Pl.E.: + Rd.E.: ver Leuko: ver Zyl.gr.: +++	Urämie
22	Terr.- bstd. 12 J. m	Polydipsie, Blutzucker 350 mg%	0,13	n.b.	n.b.	n.b. Pl.E.: ver Ery : ver Leuko: (+)	Diabetes mellitus, seit 7 Mon. unter Insulinbehandlung
23	Setter 8 J. w	Polydipsie, Blutzucker 400 mg%	0,24	n.b.	n.b.	1020 Pl.E.: + Leuko: ++ Ery : + Zyl.gr.: ++	Diabetes mellitus, seit 5 Mon. unter Insulinbehandlung

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
24	Lgh.-teokel ♂ 8 J. w	Polydipsie, Mattigkeit, urämischer Foetor ex ore Blutzucker 285 mg%	0,1	n.b.	n.b.	n.b. Pl.E.: +++ Rd.E.: ++ Leuko: ++ Zyl.gr.: ++	Diabetes mellitus, infolge Urämie verstorben
25	Bstd. 11 J. w	Abmagerung, Polydipsie, Diarrhoe, Blutzucker 270 mg%	0,36	n.b.	180	1032 Pl.E.: + Ery : mass. Zyl.gr.: ++	Diabetes mellitus
26	Bstd. 8 J. m	Polydipsie, Vomitus, eine Woche kein Kotabsatz, urämischer Foetor, Blutzucker 350 mg%	0,11	n.b.	160	n.b.	path.-anat.: chron.Pankreatitis in dem Caputgebiet, hochgradige Fettleber
27	Pudel 7 J. w	Polydipsie, Adipositas, Alopecie	0,06	n.b.	30	n.b.	path.-anat.: Ergebnis der Leberpunktion: fettige Leberdegeneration
28	Schäferhund 10 J. m	Polydipsie, Blase groß und schlaff, füllt 2/3 d.Abdomens aus	0,08	n.b.	340	n.b.	klinisch: Urämie, Harnblasenlähmung

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
29	Scotch 12 J. m	Polyurie, Apathie, Rö: Umfangsvermehrung d. Prostata	0,17	n.b.	n.b.	n.b. stark alkal. Pl.E.: ++ Ery : + Leuko: ver	path.-anat.: Prostata zeigt histologisch das Bild eines Cystadenomes.
30	Boxer 9 J. m	seit Jan. -59 regelmäßig wegen Interdigitalabszessen und Gonitis in Behandlung. Ständig Eiweiß im Harn, Harnuntersuchung am 3o.5.60	0,35	n.b.	20	1036 Pl.E.: +(+) Ery : ver Leuko: (+)	nicht geklärt
31	Teckelbstd. 10 J. w	seit einigen Mon. Polydipsie, Adipositas, Lactatio falsa	0,38	n.b.	n.b.	1022 Ery : ++ Zyl.gr.: ver	nicht geklärt
32	Engl. Bulldogge 1 J. m	23.5.60: Diarrhoe und gelegentl. Vomitus, T. 39,0°; Antibiotika und Sulfonamidbehdlg.	0,35	n.b.	n.b.	1042 Pl.E.: ++ Rd.E.: ver Leuko: +(+)	Verdacht auf Staupeinfektion
		28.6.60: Allgemeinbefinden gut	0,08	n.b.	n.b.	1038 Pl.E.: ver Leuko: +(+) Zyl.gr.: +(+)	

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
33	Terrier 7 J. m	Seit 1958 immer Eiweiß im Urin nachgewiesen Harnkontrolle: 20.9.60 27.9.60 3.10.60 11.10.60	 0,28 0,29 0,25 0,20	 6,29 n.b. n.b. n.b.	 n.b. n.b. n.b. n.b.	 1026 Pl.E.: ++ Ery : ver Leuko: ver Zyl.gr.: ++	Proteinurie nicht geklärter Genese
34	Bstd. 14 J. m	lahmt auf allen vier Beinen, Interdigital-abszeß, Ekzeme an allen vier Pfoten, Apathie, Diarrhoe	0,38	n.b.	n.b.	n.b. Pl.E.: + Rd.E.: ++ Ery : + Zyl.gr.: + Zyl.hyal.:+	path.-anat.: gänseeigroßes Gallengangsadenom der Leber, walnußgroßes Fibrozystadenom mit infiltrativer Wachstumstendenz im rechten Hoden, Hyperplasie der beiden Schilddrüsen
35	Teckel 7 J. m	2.11.60: Adipositas, angeblich Strangurie, Harnröhre für Katheter durchgängig 25.11.60: Kontrollunters.	0,3 0,48	n.b. 6,29	40 n.b.	1024 Pl.E.: + Ery : (+) Leuko: (+) Zyl.gr.: ver	Proteinurie ungeklärter Genese

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
36	Boxer 7 J. m	12.7.60: Apathie, Diarrhoe, antibiotische Behandlung	0,28	n.b.	n.b.	1018 Pl.E.: ver Rd.E.: ++ Leuko: + Zyl.gr.: +++	Enteritis ?
		6.9.60: Abszeß am Hals, T. 39,5°	0,16	n.b.	n.b.	1022 Pl.E.: ver Rd.E.: ver Ery : + Leuko: +	Abszeß
37	Draht-haarfox 11 J. m	16.8.60: Vomitus, Inappetenz, Blutuntersuchung: Ery 6,07 Mill., Leuko 18 500, T. 40,0°	0,42	n.b.	30	1028 Pl.E.: ver Ery : ver Leuko: ver Zyl.gr.: (+) Zyl.hyal.: +	Harnröhrensteine
		22.8.60: keine Temperaturerhöhung, Allgemeinbefinden gebessert	0,39	n.b.	n.b.	1010 Pl.E.: ++ Ery : + Leuko: (+) Zyl.gr.: ver	

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
38	Schäfer-hund 11 J. w	Nov. 1958: Darm-resektion wegen Fremdkörperper-foration, Juli 1960: Apathie, Vomitus, Polydipsie, im Mesogastrium Um-fangsvermehrung zu palpieren	0,65	n.b.	80	1006 Pl.E.: +++ Rd.E.: +++ Ery : + Leuko: +++ Zyl.gr. +++ Zyl.hyal.:+++	path.anat.: Hoch-gradige eitrige u. adhäsive Entzün-dung der gesamten Darmwand, die zum Ileus geführt hat. Hochgradige paren-chymatöse Leberde-generation u. aku-te interstitielle Nephritis
39	Schäfer-hund 5 J. m	Abgemagert, Vomitus, Palpation: Verdickung im Mesogastrium	0,92	n.b.	50	n.b. Pl.E.: +++ Rd.E.: +++ Ery : + Leuko: +++ Zyl.gr.: +++ Zyl.hyal.:++	klinisch: Ileus durch Fremdkörper
40	Welsh 2 J. w	23.2.60: seit Wo-chen vorbehandelt, Kachexie, Fell sehr schlecht; Cortison-u. Antibiotikathera-pie, Elektrophorese d.Serums: Alb.: 25,0 %, -Glob.: 37,7 %, -Glob.: 38,5 %, -Glob.: 23,8 %, Ges. Glob.: 75,0 %	++++	4,4	20	1022 Pl.E.: + Rd.E.: ++ Ery : + Zyl.gr.: +++	Nephrotisches Syn-drom

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
40		Kontrolluntersuchungen:					
		18. 3.60	1,57	n.b.	n.b.		
		7. 4.60	0,75	n.b.	n.b.		
		5. 5.60	0,38	5,5	n.b.		
		15.12.60	0,35	5,25	n.b.		
		Mai 1961 getötet					path.-anat.: Nephrose
41	Pudel 11 J. m	10.6.60: Anorexie, kein Kotabsatz, Därme aufgegast, läuft hinten steif. Rö: Leberschatten vergrößert; Serumelektrophorese: Alb.: 27 %, Glob.: 73 %, -Glob.: 40 %, -Glob.: 46,6 %, -Glob.: 13,4 %, Antibiotika- und Delta-Butazolidinbehandlung	1,17	n.b.	n.b.	1038 Pl.E.: ver Ery : + Leuko: ver Zyl.gr.: +	Nephrotisches Syndrom
		13.6.60: Zustand gebessert	0,56	5,8	n.b.		
		15.7.60: sehr guter Allgemeinzustand	0,08	n.b.	n.b.	Pl.E.: ++ Rd.E.: ++ Leuko: + Zyl.gr.: (+)	

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
42	Schäfer-hund 2 J. m	Apathie, Polydipsie, Abmagerung. Serumelektrophorese: Alb.: 25 %, Glob.: 75 %, -Glob.: 31 %, -Glob.: 53 %, -Glob.: 16 %.	2,1	6,46	n.b.	1030 Pl.E.: ++ Rd.E.: +++ Zyl.gr.: ++	Nephrotisches Syndrom
43	Terr. 11 J. m	seit April 1959 wegen Polydipsie und starker Proteinurie sowie Epulis in Behandlung. 29.3.60 Kontrolluntersuchung Serumelektrophorese: Alb.: 23 %, Glob.: 77 %, -Glob.: 30 %, -Glob.: 54 %, -Glob.: 16 %.	0,66	5,5	n.b.	1030 Pl.E.: +(+) Rd.E.: (+) Ery : + Leuko: +(+) Zyl.hyal.:+++	Nephrotisches Syndrom
44	Teckel 12 J. w	im Jan. 60 Mammatumor entfernt. Allgemeinbefinden laufend verschlechtert, Atembeschwerden, Polydipsie. 27.7.60: Tötung	0,68	n.b.	n.b.	n.b.	path.-anat.: Fettinfiltration in der Leber, multiple bis walnußgroße Fibrosarkome in der Lunge, bis haselnußgroße Nierenmetastasen, Nephrose

Nr.	Rasse Alter Geschlecht	Symptome	Harn-eiweiß in g%	Serum-eiweiß in g%	Harn-stoff in mg%	Spez.Gew. u. Harn-sediment	Diagnose
45	Bobtail 7 J. m	im Nacken und an der Schulter derbfeste Verdickungen. Rö: Vom Schulterblatt u. vom Os occipitale ausgehend	2,04	6,1	n.b.	1024 Pl.E.: (+) Rd.E.: ver Leuko: ver Zyl.hyal.: +++ Zyl.gr.: ++	klinisch: Osteosarkom (nicht zur Sektion gekommen
46	Bstd. 10 J. w	Vomitus, Apathie, eitriger Nasenausfluß, röntgenologisch Blasensteine festzustellen; gestorben	2,80	5,9	n.b.	1030 Pl.E.: ++ Rd.E.: ++ Ery : + Leuko: ++ Zyl.gr.: (+)	nicht geklärt

benutzte Abkürzungen:

n.b. = nicht bestimmt
Pl.E. = Plattenepithelien
Rd.E. = runde Epithelien
Ery = Erythrozyten
Leuko = Leukozyten

Zyl.hyal. = hyaline Zylinder
Zyl.gr. = granulierte Zylinder
ver = vereinzelt

J. = Jahre
w = weiblich
m = männlich

4. Besprechung der Ergebnisse

a) Methodisches

Bei der Durchführung der quantitativen Harneiweißbestimmung mit der Biuret-Methode hat sich das Weichselbaum'sche Reagenz ähnlich wie bei der Serumeiweißbestimmung von F r a n k und K o e c h e r (19) sehr bewährt. Wegen seiner unbegrenzten Haltbarkeit hat es gegenüber den für jede Eiweißbestimmung neu herzustellenden Reagenzien, wie sie vorher verwandt wurden, den Vorteil, daß es keinen Schwankungen hinsichtlich der Zusammensetzung unterworfen ist und damit Zeit erspart. Außerdem ist es so empfindlich, daß nur bis zu 3 ml Harn für die Untersuchung benötigt werden, was beim Hunde bei den anfallenden geringen Harnmengen von entscheidender Bedeutung ist.

Um die Genauigkeit der Biuret-Methode zu überprüfen, wurde zunächst der methodische Fehler festgestellt. Die Abweichung gegenüber dem Mittelwert beträgt maximal $\pm$ 1,2 %. Sodann wurde die bis jetzt noch als exakteste Eiweißbestimmungsmethode geltende Kjeldahlometrie als Kontrollverfahren herangezogen. In Tabelle II sind Kjeldahl- und Biuretwerte einander gegenübergestellt. Die maximale Abweichung der Biuretwerte liegt bei + 7,7 %, die durchschnittliche Fehlerbreite beträgt 3,3 %. Hierbei wurden die Harne 1, 2, 3 und 13 nicht mitberechnet aus Gründen, die im Folgenden erörtert werden.

Die Ursachen für die Differenzen in den Ergebnissen von Kjeldahl- und Biuretverfahren müssen in beiden Methoden gesucht werden. Eine Ungenauigkeit des Kjeldahlverfahrens ergibt sich daraus, daß die unterschiedliche Höhe des Stickstoffgehaltes der einzelnen Eiweißfraktionen nicht berücksichtigt wird. Hierdurch können die Eiweißwerte pathologischer Seren beim Menschen bis zu 2 % verfälscht werden. (F r a n k und K o e c h e r , 19) Bei der Uroproteinmessung können noch größere Schwankungen auftreten, weil deren prozentuale Zusammensetzung stärker schwankt als die der Serumproteine. Zudem liefert nach

Tabelle II

Harn Nr.	Kjeldahl-Werte in g%	Biuret-Werte in g%	Abweichungen der Biuretwerte in %
1	0,04	0,08	+ 100
2	0,14	0,16	+ 14
3	0,21	0,23	+ 12
4	0,26	0,28	+ 7,7
5	0,30	0,31	+ 3,3
6	0,56	0,58	+ 3,3
7	0,59	0,62	+ 5
8	0,68	0,69	+ 1,4
9	0,58	0,60	+ 3,5
10	0,75	0,77	+ 2,7
11	1,13	1,13	0
12	1,57	1,58	+ 0,6
13	0,55	0,69	+ 25

Angaben von H i l l e r (27) das Makrokjeldahl-Verfahren keine genauen Werte mehr, wenn die Eiweißkonzentration unter 0,2 g% liegt. Das ist auch der Grund, weshalb die Harne 1, 2 und 3 in Tabelle II nicht in die Berechnung der durchschnittlichen Fehlerbreite einbezogen wurden.

Die Biuretmethode hat dagegen den Vorzug, daß sie auch bei geringer Harneiweißkonzentration genau ist. Es kann aus größeren Harnmengen soviel Eiweiß ausgefällt werden, daß bei der photometrischen Messung Extinktionen erreicht werden, bei denen das Beer-Lambert'sche Gesetz Gültigkeit hat.

Die Abweichungen bei der Biuretmethode gegenüber dem Kjeldahl-Verfahren sind darauf zurückzuführen, daß bei der Eiweißausfällung Harnfarbstoffe mitgerissen werden, die im photometrischen Meßverfahren eine zusätzliche Absorption bedingen. Beim Hunde macht sich schon die physiologische Bilirubinurie (L. F. M ü l l e r , 37) häufig störend bemerkbar. Untersuchungen an klinisch eiweißfreien Harnen

verschiedenen Bilirubingehaltes, denen Seren mit bekannter Eiweißmenge hinzugefügt wurden, haben ergeben, daß der aus der Anwesenheit des Bilirubins resultierende Fehler mit der analysierten Harnmenge zunimmt. Bei geringen Harnmengen kann er vernachlässigt werden (siehe Tabelle III a, III b und III c).

Tabelle III a

Bilirubingehalt gemäß Gmelinprobe ++

Menge des Harns in ml	Tatsächlicher Eiweißgehalt in g%	Gemessener Eiweißgehalt in g%
2	0,68	0,82
1	0,68	0,75
0,5	0,68	0,73
0,25	0,68	0,71

Tabelle III b

Bilirubingehalt gemäß Gmelinprobe +

Menge des Harns in ml	Tatsächlicher Eiweißgehalt in g%	Gemessener Eiweißgehalt in g%
2	0,56	0,65
1	0,56	0,61
0,5	0,56	0,59
0,25	0,56	0,57

Tabelle III c

Bilirubingehalt gemäß Gmelinprobe +

Menge des Harns in ml	Tatsächlicher Eiweißgehalt in g%	Gemessener Eiweißgehalt in g%
2	0,28	0,31
1	0,28	0,29

Das läßt sich dadurch erklären, daß der absolute Bilirubingehalt bei Verwendung geringer Harnmengen verschwindend klein wird, so daß der Einfluß des Bilirubins auf die 10 ml Reagenzlösung unbedeutend ist. Bei derartigem Vorgehen wird die zu messende Eiweißmenge geringer, doch ist die Biuretmethode empfindlich genug, um auch kleine Eiweißmengen zu messen, sofern die Extinktionen im photometrischen Meßverfahren nicht unter 0,05 liegen. Bei Harnen mit starkem Bilirubingehalt kann auch durch Verwendung geringer Harnmengen der störende Einfluß des Bilirubins auf die Farbreaktion nicht ganz ausgeschaltet werden. Um einen solchen Fall handelt es sich bei Harn Nr. 13 in Tabelle II.

b) Diagnostische Bedeutung der Proteinurie

Die Proteinurie ist nur eines von vielen Symptomen der Nierenkrankheiten. Selbst bei Verwendung aller in Frage kommenden Symptome und sonstiger für die Diagnose wichtigen Harn- und Blutuntersuchungen ist eine Differenzierung der Nierenschädigungen in einzelne festumrissene Krankheiten schon beim Menschen mit Schwierigkeiten verbunden. Dies gilt in erhöhtem Maße für die Haustiere, wo wichtige diagnostische Hilfsmittel bisher noch nicht in vollem Umfange herangezogen worden sind. Eine klare klinische Diagnostizierung beim Hunde ist bisher nur im Falle des nephrotischen Syndroms u. der chronischen interstitiellen Nephritis, mit oder ohne Urämie, möglich.

An Hand von Tabelle I soll nun im einzelnen geprüft werden, inwieweit die quantitative Harneiweißbestimmung bei der Diagnosestellung der Nephropathien von Nutzen sein kann.

Von den 46 untersuchten Hunden lag in 18 Fällen eine Urämie infolge chronischer Nephritis vor. Die Harneiweißwerte variieren dabei zwischen 0,04 g% und 0,34 G4, die meisten Werte liegen um 0,1 g%. H. M ü l l e r (38) fand beim Hund nur Eiweißwerte unter 0,1 g%. Auch in der Humanmedizin wird der durchschnittliche Harneiweißgehalt bei der chronischen Nephritis mit 0,1 g% angegeben (B ü r g e r , S a r r e , J a h n k e und S c h o l t a n , 10, 50, 29).

Bei L a s c h (35) reichen die Proteinwerte für den Menschen allerdings bis zu 0,6 g%.

Bei 4 Hunden mit einem Diabetes mellitus konnten Eiweißmengen von 0,1 g% bis 0,36 g% gemessen werden. Nach Angaben von F r e u d i g e r (20) können sich infolge des Diabetes sklerotische Veränderungen an den Nierengefäßen bilden.

In 4 Fällen wurde ein nephrotisches Syndrom diagnostiziert. Der hierbei festgestellte Eiweißgehalt des Harnes (0,66 g% bis 2,1 g%) entspricht den beim Menschen gemessenen Proteinausscheidungen von 1 - 2 g% (S a n d k ü h l e r , W u h r m a n n - W u n d e r l y , 51, 63). Extreme Werte finden sich in der Humanmedizin bei E s s e r und Mitarb. (17), nämlich 0,2 g%, sowie bei B l a c k m a n und D a v i s (7), 3,45 g%.

Im Gegensatz zum nephrotischen Syndrom konnte bei der akuten Nephrose nur eine geringe Eiweißausscheidung (0,14 g%) nachgewiesen werden.

2 Hunde, bei denen ein Ileus vorlag, hatten Proteinwerte von 0,65 g% und 0,92 g%. Im ersten Fall ergab die Sektion außerdem eine akute interstitielle Nephritis. Wenn ein Ileus von Fäulniserscheinungen im Darm und einer Darmentzündung begleitet ist, kommt es nach C h r i s t o p h (13) regelmäßig zu einer geringen oder mittelgradigen Harneiweißausscheidung.

Die bei einem staupeverdächtigen Hund gemessene Harneiweißmenge lag bei 0,35 g%. Möglicherweise hat eine akute Glomerulonephritis vorgelegen, wie sie von P o t e l (41) für das akute Stadium der Staupe beschrieben wird. S c h m i e d i n g e r (55) gibt bei einem Staupefall eine Urineiweißausscheidung von 0,26 g% an, die er auf eine entzündliche Nierenschädigung zurückführt.

Eine Anzahl von Fällen niedriger, mittlerer und höherer Eiweißkonzentrationen ist diagnostisch ungeklärt. Hier hät-

ten zusätzliche Untersuchungen (Elektrophorese, Clearances, Lipidbestimmungen) und die Sektion vielleicht weitere Aufschlüsse gegeben. Derartige Untersuchungen waren aus äußeren Gründen nicht möglich, da die Tiere nur poliklinisch vorgestellt wurden. Es treten auch häufig Proteinurien auf, die entweder spontan oder im Zusammenhang mit anderen Grundkrankheiten entstehen, ohne daß Azotämien auf Nierenschäden hinweisen.

Aus der Höhe der Proteinurie sind Rückschlüsse auf die Schwere der Nierenerkrankung nicht möglich. Der Grad der Proteinurie ist demnach nur mit anderen Symptomen (Konzentrationsfähigkeit der Niere, Clearances, blutchemische Untersuchungen) diagnostisch verwertbar, wobei allerdings die Höhe der Eiweißausscheidung die Richtung angeben kann, in der weitere für die Diagnosestellung wichtige Untersuchungen vorgenommen werden sollen.

IV. Zusammenfassung

Es war Aufgabe dieser Arbeit, eine Methode zur quantitativen Harneiweißbestimmung zu erproben und die mit ihr erzielten Ergebnisse auf ihren diagnostischen Wert zu prüfen.

Das Harneiweiß wurde mittels der Biuretmethode photometrisch bestimmt. Die dabei gemessenen Eiweißmengen lagen zwischen 0,04 g% und 2,8 g%, die verwandten Harnmengen variierten von 0,25 ml - 3 ml. Der methodische Fehler dieses Verfahrens wurde mit maximal $\pm$ 1,2 % ermittelt. Die mittlere Abweichung gegenüber den Kjeldahlwerten betrug 3,3 %.

Es wurde festgestellt, daß Gallenfarbstoffe bei der Eiweißausfällung mitgerissen werden und bei der photometrischen Messung eine zusätzliche Absorption bewirken. Da der dadurch bedingte Fehler mit der analysierten Harnmenge zunimmt, müssen die zur Untersuchung gelangenden Harnmengen möglichst klein sein (0,25 ml - 1 ml). Für die Analyse von Harnen mit starkem Bilirubingehalt ist die Methode nicht brauchbar.

Davon abgesehen ist die photometrische Harneiweißbestimmung ein Verfahren, das bei relativ leichter Handhabung gute Ergebnisse zeitigt und sich daher für den klinischen Routinebetrieb empfiehlt.

Mit dieser Methode wurde das Harneiweiß von 46 Hunden quantitativ bestimmt. Dabei ergab sich für die einzelnen Krankheiten folgendes Bild:

18 Hunde mit chron. Nephritis	(0,04 g% - 0,34 g% Harneiweiß)
3 Hunde mit Diabetes mellitus	(0,1 g% - 0,36 g% Harneiweiß)
1 Hund mit Staupe	(0,34 g% Harneiweiß)
1 Hund mit akuter Nephrose	(0,14 g% Harneiweiß)
2 Hunde mit Ileus	(0,65 g% u. 0,92 g% Harneiweiß)
4 Hunde mit nephrot. Syndrom	(0,66 g% - 2,1 g% Harneiweiß)

Bei 17 Hunden mit geringer, mittlerer und starker Harneiweißausscheidung konnte die Ursache der Proteinurie nicht geklärt

werden. Es zeigte sich, daß aus der ausgeschiedenen Eiweißmenge keine Rückschlüsse auf die Schwere der Nierenerkrankung möglich sind. Die Verwertung der Befunde der quantitativen Harneiweißbestimmung darf daher nur zusammen mit anderen Symptomen erfolgen.

V. Literaturverzeichnis

1. Aufrecht, S. — Über die Bestimmung des Eiweißes im Harn mittels des Zentrifugierverfahrens u. über andere Eiweißbestimmungsmethoden. Dtsch.med.Wschr. 50,81 (1924)

2. Authenrieth, W. — Die Bestimmung von Serumalbumin und Globulin. Münch.med.Wschr. 64,241 (1917)

3. Authenrieth, W. u. F. Mink — Die quantitative Bestimmung des Harneiweißes. Münch.med.Wschr. 62,1417 (1915)

4. Barker, M.H. and E.J. Kirk — Experimental edemal (nephrosis) in dogs in relation to edema of renal origin in patient. Arch.intern.Med. 45,35 (1930)

5. Bauer, H. und J. Angelstein — Zur Methodik der Gesamteiweißbestimmung im Liquor. Klin.Wschr. 30,277 (1952)

6. Bayliss, D. — zit. nach Frey, W. (Nr. 22)

7. Blackman, S.S. and B.D. Davis — Electrophoretic and chemical analysis of protein in nephritic urine. I.Clin.Invest. 22,545 (1943)

8. Borhardt, A. — Neue gewichtsanalytische Methode zur quantitativen Bestimmung des Eiweißes im Harn. Dtsch.Arch.klin.Med. 16,222 (1875)

9. Buchner, G. — Eine Methode, den Eiweißgehalt des Harnes mit hinreichender Genauigkeit für klinische Zwecke in einer Stunde zu bestimmen
Münch.med.Wschr. 53,1167 (1906)

10. Bürger, M. — Einführung in die Pathologische Physiologie
3. Aufl., Thieme-Verlag Leipzig 1949

11. Cleve, H. und F. Hartmann — Zur Entstehung von Nephrosen durch Plasmapherese am Hund
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path. Pharmak. 223,198 (1954)

12. Christensen, A. und J. Mygge — Über eine neue Methode zur approximativen Bestimmung des Albumins im Urin
Virchows Arch. 115,128 (1889)

13. Christoph, H. J. — Vergleichende diagnostische und therapeutische Untersuchungen beim Vorkommen von Fremdkörpern im Oesophagus, im Magen u. Darm des Hundes
Exper.Vet.Med. 7,225 (1953)

14. Coye, R. D. u.a. — Experimental Proteinuria
A.M.A.Arch.Path. 60,548 (1955)

15. Coye, R. D. u.a. — Proteinuria associated with experimentally produced abcesses and fever in dog
A.M.A.Arch.Path. 68,126 (1959)

16. Epstein, A. A. — zit. nach Kluth (Nr. 31)

17. Esser, H., F. Heinzler und H. Wild — Vergleichende elektrophoretische Eiweißfraktionierungen u. mikrobiologische Aminosäurenuntersu - chungen im Blut und Urin bei sogenannten Albuminurien Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1952,S.306

18. Fischer, M. H. — zit. nach Geill, T. (Nr. 23)

19. Frank, H. und P. H. Koecher — Der Serumeiweißspiegel beim Menschen nach Untersuchungen mit der Biuretmethode Dtsch.Arch.klin.Med. 197,181 (1950)

20. Freudiger, U. H. Köhler — Klinische und pathologisch-histologische Untersuchung bei einem Fall von Diabetes mellitus des Hundes Schweiz.Arch.Tierhk. 97,188 (1955)

21. Frey, J. — aus: L. Heilmeyer : Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie 9. Aufl., Fischer-Verlag Stuttgart 1955

22. Frey, W. — Handbuch der inneren Medizin 8.Bd. 4. Aufl., Springer-Verlag Berlin 1951

23. Geill, T. — Klinische Untersuchungen über Albumin und Globulin im Blut und Harn bei Nierenkranken Z.klin.Med. 110,334 (1929)

24. Hartmann, F. und G. Schulze — Eiweiß und Lipoidveränderungen im Serum bei Nierenerkrankungen Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1952, S. 300

25. Hausdorf, G. — Über die exakte Eiweißbestimmung im Harn und die Wertlosigkeit der Methoden von Esbach und Aufrecht
Med.Klin. 45,1375 (1950)

26. Hiller, A., R. L. Grief and W. W. Beckmann — Determinations of protein in Urine by the Biuret Method
J.biol.Chem. 176,1421 (1948)

27. Hiller, A., J. Plazin and D. D. van Slyke — A study of conditions for Kjeldahl determination of nitrogen in proteins
J.biol.Chem. 176,1421 (1948)

28. Hoppe,L. — Über die Bestimmung des Eiweißgehaltes im Urin, Blutserum, Transsudaten mittels des Venske-Solei'schen Polarisationsapparates
Virchows Arch. 11,547 (1857)

29. Jahnke, K. und W. Scholtan — Zum Mechanismus der Proteinurie
Dtsch.Arch.klin.Med. 200,821 (1953) .

30. Kimbel, K. H. und H. Kinzlmeier — Zum Problem der Eiweißbestimmung im Harn
Zschr.inn.Med. 9,291 (1954)

31. Kluthe, R. — Experimentelle Beiträge zur Pathogenese des nephrotischen Syndroms, I. Mitteilung
Z.ges.exper.Med. 130,613 (1959)

32. Kollert, V. und W. Starlinger — Albuminurie und Bluteiweißbild
Zschr.klin.Med. 99,424 (1923)

33. Küchmeister H. und U. v. Peutz — Die Entwicklung der klinischen Nephrose als hypadenorenales Syndrom. Dtsch.Arch.klin.Med. 200,678 (1953)

34. Lasch, F. — Zur Frage der Proteinurie und ihrer differentialdiagnostischen Bedeutung. Schweiz.Med.Wschr. 83,153 (1953)

35. Lieben, F. und H. Jesserem — Studien zur Biuretreaktion der Proteine. Biochem.Zschr. 285,36 (1936)

36. Ludwig, C. — zit. nach Bürger, M. (Nr. 10)

37. Müller, L. F. — Zum Bilirubinstoffwechsel des Hundes. Zbl.Vet.Med. 7,183 (1960)

38. Müller, H. — Vergleichende Harn- und Serumuntersuchungen bei Proteinurie des Hundes mittels der Papierelektrophorese. Vet.Med.Diss. Zürich 1958

39. Nonnenbruch, W. — Das nephrotische Syndrom. Klin.Wschr. 21,805 (1942)

40. Oettel, H. — Pathogenese und Therapie der Nephrose. Schweiz.Med.Wschr. 25,493 (1944)

41. Potel, K. — Histopathologie der Hundestaupe mit besonderer Berücksichtigung der nervösen Form. Exper.Vet.Med. 4,45 (1951)

42. Randerath, E. — Nephritis - Nephrose. Klin.Wschr. 20,305 (1941)

43. Rehberg — zit. nach Rein, H. (Nr. 44)

44. Rein, H. und M. Sohneider — Physiologie des Menschen 12. Aufl., Springer-Verlag Berlin 1955

45. Richards — zit. nach Rein, H. (Nr. 44)

46. Riegler, O. — zit. nach Spaeth (Nr. 58)

47. Riva, G. — Blut und Harnproteine bei Nierenerkrankungen Schweiz.Med.Wschr. 89,610 (1959)

48. Roberts, W. und I. Stolnokow — zit. nach Spaeth, E. (Nr. 58)

49. Rother, K. — Über Serumeiweißveränderungen bei experimentellen Nephrosen Verh.dtsch.ges.inn.Med. 61,302 (1955)

50. Sarre, H. — Nierenkrankheiten Thieme-Verlag Stuttgart 1958

51. Sandkühler, S. — Über Proteinurie bei Nierenerkrankungen Dtsch.med.Wschr. 76,462 (1951)

52. Sandkühler, S. u. F. Hugentobler — Neuere Erhebungen zur Proteinurie Zschr.Klin.Med. 148,603 (1951)

53. Schettler, G. — Zur Differenzierung der Nephrosen Aerztl.Wschr. 9,348 (1954)

54. Scherer — zit. nach Kimbel und Kinzlmeier (Nr. 10)

55. Schmiedinger, P. — aus Hutyra-Marek: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere 11. Aufl., Fischer-Verlag Jena 1959

56. Schmidt, H. W. — Vergleichende elektrophoretische Serum- und Urinuntersuchungen bei Proteinurie verschiedener Genese mit der interferometrischen Methode nach Labhart und Staub Klin.Wschr. 31,985 (1953)

57. Schrade, W., E. Böhle und G. Becker — Über die Ausscheidung von Lipoproteiden im Urin bei sog. Albuminurien Dtsch.Arch.Klin.Med. 202,415 (1955)

58. Spaeth, E. — Die chemische und mikroskopische Untersuchung des Harns 4. Aufl., Leipzig 1912

59. Tsachiya, I. — Die volumetrische Eiweißbestimmung mittels der Phosphorwolframsäure Zbl.inn.Med. 29,605 (1908)

60. Vogel, A. — Eine neue Eiweißprobe Dtsch.Arch.Klin.Med. 3,143 (1867)

61. Volhard, F. — Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen in Handbuch der inn.Med. Kap.VIII Springer-Verlag Berlin 1931

62. Weichselbaum, T.E. — zit. nach Frank, H. und H. P. Koecher (Nr. 19)

63. Wuhrmann, F. und Ch. Wunderly

Neuere klinische Untersuchungen über die Proteinurie
Bull.Schweiz.Akad.Med.Wiss. 6,254 (1950)

Herrn Prof. Dr. L. Felix M ü l l e r danke ich für die Überlassung des Themas und seine wertvolle Hilfe bei der Abfassung der Arbeit.

Frau Dr. E. L e t t o w sowie allen Mitarbeitern der Klinik danke ich für ihre Unterstützung und Hilfe.

Lebenslauf

Am 19.7.1934 wurde ich in Gröbzig/Anh. als Sohn des Zahnarztes Konrad Müller geboren. Nach Besuch der Grundschule in Gröbzig trat ich 1945 in die Obersohule in Köthen ein. Von 1949 bis 1951 war ich Schüler in der Landesheimsohule Droyßig bei Zeitz. Danach besuchte ich die Internatsoberschule Werferlingen Kreis Haldensleben, wo ich 1953 die Reifeprüfung bestand.

Nach einem Jahr praktischer Tätigkeit im Bergbau besuchte ich erneut die Obersohule in Berlin-West, um die Anerkennung des sowjetzonalen Reifezeugnisses zu erlangen.

Im November 1955 begann ich mit dem Studium der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin. Am 11. November 1960 bestand ich hier das tierärztliche Staatsexamen.

Seither habe ich an der Klinik für kleine Haustiere der Freien Universität Berlin eine dreimonatige Praktikantenzeit abgeleistet und die vorliegende Arbeit abgeschlossen.